

AM

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61B 5/00, G01N 33/487</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/42868</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. November 1997 (20.11.97)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 55%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01075</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. März 1997 (04.03.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 18 597.1 9. Mai 1996 (09.05.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTITUT FÜR DIABETESTECHNOLOGIE, GEMEINNÜTZIGE FORSCHUNGS- UND ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH AN DER UNIVERSITÄT ULM [DE/DE]; Helmholtzstrasse 20, D-89081 Ulm (DE).</p> <p>(71) Anmelder (nur für US): PFEIFFER, Margret (Erbin des verstorbenen Erfinders) [DE/DE]; Stauffenbergstrasse 34, D-89075 Ulm (DE).</p> <p>(72) Erfinder: PFEIFFER, Ernst, Friedrich (verstorben).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOSS, Udo [DE/DE]; Harthausenstrasse 9, D-89081 Ulm (DE).</p> <p>(74) Anwälte: WOLF, Eckhard usw.; Wolf & Lutz, Hauptmannsreute 93, D-70193 Stuttgart (DE).</p> </td> <td style="width: 45%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01075</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. März 1997 (04.03.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 18 597.1 9. Mai 1996 (09.05.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTITUT FÜR DIABETESTECHNOLOGIE, GEMEINNÜTZIGE FORSCHUNGS- UND ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH AN DER UNIVERSITÄT ULM [DE/DE]; Helmholtzstrasse 20, D-89081 Ulm (DE).</p> <p>(71) Anmelder (nur für US): PFEIFFER, Margret (Erbin des verstorbenen Erfinders) [DE/DE]; Stauffenbergstrasse 34, D-89075 Ulm (DE).</p> <p>(72) Erfinder: PFEIFFER, Ernst, Friedrich (verstorben).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOSS, Udo [DE/DE]; Harthausenstrasse 9, D-89081 Ulm (DE).</p> <p>(74) Anwälte: WOLF, Eckhard usw.; Wolf & Lutz, Hauptmannsreute 93, D-70193 Stuttgart (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01075</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. März 1997 (04.03.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 18 597.1 9. Mai 1996 (09.05.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTITUT FÜR DIABETESTECHNOLOGIE, GEMEINNÜTZIGE FORSCHUNGS- UND ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH AN DER UNIVERSITÄT ULM [DE/DE]; Helmholtzstrasse 20, D-89081 Ulm (DE).</p> <p>(71) Anmelder (nur für US): PFEIFFER, Margret (Erbin des verstorbenen Erfinders) [DE/DE]; Stauffenbergstrasse 34, D-89075 Ulm (DE).</p> <p>(72) Erfinder: PFEIFFER, Ernst, Friedrich (verstorben).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOSS, Udo [DE/DE]; Harthausenstrasse 9, D-89081 Ulm (DE).</p> <p>(74) Anwälte: WOLF, Eckhard usw.; Wolf & Lutz, Hauptmannsreute 93, D-70193 Stuttgart (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(54) Title: DETERMINATION OF GLUCOSE CONCENTRATION IN TISSUE</p> <p>(54) Bezeichnung: BESTIMMUNG DER KONZENTRATION VON GEWEBEGLUCOSE</p>				
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention pertains to a method and a setup for analyzing glucose in tissue wherein a perfusion solution as liquid column flows through a microdialyzer implanted in the tissue and is conveyed to a measuring cell. To increase the yield, avoid a concentration gradient and reduce the dead time, the invention proposes that the volumetric flow (V) of the perfusion solution for the duration of dialysis intervals (T_1) is reduced on a time average to a value V_0, and that the volume of perfusion solution perfused through the microdialyzer during each such dialysis interval (T_1) is conveyed on to the measuring cell at a higher volumetric flow (V_1) in a succeeding transport interval (T_2).</p>				

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Bestimmung der Gewebeglucose, wobei eine Perfusionslösung (20) als Flüssigkeitssäule unter Durchströmung einer im Gewebe implantierten Mikrodialyse-sonde (12) zu einer Messzelle (14) gefördert wird. Dabei wird zur Erhöhung der Ausbeute, Vermeidung eines Konzentrationsgefälles und zur Verringerung der Totzeit vorgeschlagen, dass der Volumenstrom (V) der Perfusionslösung für die Dauer von Dialyse-Intervallen (T_1) im Zeitmittel auf einen Wert \dot{V}_0 reduziert wird, und dass das während eines jeden Dialyse-Intervalls (T_1) durch die Mikrodialyse-sonde perfundierte Volumen der Perfusionslösung in einem jeweils anschliessenden Transportintervall (T_2) mit höherem Volumenstrom (\dot{V}_1) zu der Messzelle weitergeführt wird.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire			PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

BESTIMMUNG DER KONZENTRATION VON GEWEBEGLUCOSE

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Bestimmung und Überwachung der Konzentration von Gewebeglucose nach dem Oberbegriff der unabhängigen Patentansprüche 1 und 17.

10

Verfahren dieser Art lassen sich vor allem im Bereich der Humanmedizin anwenden, insbesondere zur Blutzuckerüberwachung bei Diabetikern. Ausgangspunkt ist die Erkenntnis, daß der Glucosegehalt der interstitiellen Gewebeflüssigkeit bei geringer zeitlicher Verzögerung eine hohe Korrelation mit dem Blutzuckerspiegel aufweist. Es ist bekannt, die Glucose nach dem Dialyseprinzip zu gewinnen und anschließend den Glucosegehalt mittels enzymatisch-amperometrischer Messungen in einer Durchflußmeßzelle zu bestimmen. Dazu wird an der Dialysemembran der Dialysesonde ein kontinuierlicher Perfusatstrom vorbeigeleitet. Die dabei erzielte Ausbeute hängt wesentlich von der Perfusionsrate ab und liegt in der Regel unter 30 %. Entsprechend ungenau ist die Messung, weil Störfaktoren wie Bewegungen des Gewebes und Änderungen der Durchblutung sich stark auf die Ausbeute und damit auf das Meßsignal auswirken. Eine Verringerung der Perfusionsrate bietet keinen Ausweg, da hierdurch die aus der Fließzeit zwischen der Mikrodialysesonde und der Meßstelle resultierende Totzeit entsprechend

30

erhöht wird. Umgekehrt wird bei hoher Durchflußgeschwindigkeit die Totzeit zwar verringert. In gleichem Maße nimmt jedoch die Dialyseausbeute bezogen auf die Volumeneinheit der Perfusionslösung ab. Zudem bildet
5 sich aufgrund des kontinuierlichen Glucoseentzugs ein Glucosegradient in dem die Mikrodialysesonde umgebenden Gewebe aus. Für die Langzeitbehandlung von Diabetikern ist jedoch eine zuverlässige Glucosemessung unabdingbare Voraussetzung, um Insulingaben bedarfsgerecht und
10 gegebenenfalls automatisch dosieren zu können.

Ausgehend hiervon liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, bei einem Verfahren und einer Anordnung der eingangs genannten Art eine hohe Zuverlässigkeit und Genauigkeit bei der Glucosebestimmung zu erreichen.
15

Zur Lösung dieser Aufgabe werden die in den Patentansprüchen 1 und 17 angegebenen Merkmalskombination vorgeschlagen. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.
20

Die erfindungsgemäße Lösung geht von dem Gedanken aus, anstelle der üblichen kontinuierlichen Anreicherung der Perfusionslösung die durch die Mikrodialysesonde geförderte Flüssigkeitssäule abschnittsweise mit höherer Ausbeute an den Glucosegehalt des Gewebes anzugleichen.
25 Dementsprechend wird gemäß der Erfindung vorgeschlagen, daß der Volumenstrom der Perfusionslösung für die Dauer von Dialyse-Intervallen im Zeitmittel reduziert wird, und daß das während eines jeden Dialyse-Intervalls
30

durch die Mikrodialysesonde perfundierte Volumen der Perfusionslösung in einem jeweils anschließenden Transportintervall mit höherem Volumenstrom zu der Meßzelle weitergefördert wird. Aufgrund des Konzentrationsausgleichs während der Dialyse-Intervalle wird eine kontinuierliche Entreichung des Gewebes vermieden. Zugleich läßt sich wegen der höheren Ausbeute eine höhere Signalstärke erreichen. Die angereicherten Teilvolumina können mit hohem Förderstrom und damit geringer Totzeit zu der Meßzelle transportiert werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung wird die Perfusionslösung vor dem Durchfluß durch die Mikrodialysesonde mit Glucose versetzt, wobei eine vorbestimmte, vorzugsweise im physiologischen Bereich liegende Ausgangskonzentration eingestellt wird. Die Verwendung einer mit Glucose versetzten Ausgangslösung führt an der Dialysemembran in Abhängigkeit von der Glucosekonzentration im Gewebe entweder zu einer entsprechenden Diffusionsanreicherung oder -entreichung. Demgemäß wird an der Meßzelle entweder eine Signalspitze (Peak) oder eine Signalabsenkung (Dip) in der zeitlichen Abfolge der Meßsignale beobachtet. Die während der Transportintervalle mit höherem Förderstrom durch die Mikrodialysesonde nachfließende Perfusionslösung behält dagegen im wesentlichen ihre Ausgangskonzentration an Glucose bei. Beim nachfolgenden Durchfluß durch die Meßzelle wird somit eine Grundlinie abgetastet, welche die Ausgangskonzentration an Glucose wieder spiegelt.

- 4 -

Vorteilhafterweise wird der Volumenstrom der Perfusionslösung während der Transportintervalle so eingestellt, daß sich der Glucosegehalt der Perfusionslösung beim Durchfluß durch die Mikrodialysesonde aufgrund der verringerten Dialysedauer um weniger als 10 %, vorzugsweise weniger als 5 % ändert. Hingegen sollte zur Erhöhung der Meßgenauigkeit der Volumenstrom während der Dialyse-Intervalle so eingestellt werden, daß sich der Glucosegehalt der Perfusionslösung beim Durchfluß durch die Mikrodialysesonde im wesentlichen an die Konzentration der Gewebeglucose angleicht.

Vorteilhafterweise wird aus den beim Durchfluß des mit höherem Volumenstrom perfundierten Volumens der Perfusionslösung an der Meßzelle abgetasteten Meßsignalen ein Grundlinienwert bestimmt, welcher die Ausgangskonzentration an Glucose widerspiegelt und somit eine fortlaufende Signalkorrektur beispielsweise bei Schwankungen der Meßempfindlichkeit ermöglicht.

Vorteilhafterweise werden die während der Transportintervalle an der Meßzelle beim Durchfluß der angereicherten Flüssigkeitssäulenabschnitte als Peak erfaßten Meßsignale hinsichtlich ihres Extremwerts oder ihres Integralwerts zur Bestimmung der Konzentration der Gewebeglucose ausgewertet.

Vorteilhafterweise wird die Konzentration der Gewebeglucose aus dem Verhältnis des Extremwerts und des

Grundlinienwerts der Meßsignale, multipliziert mit dem Wert der Glucose-Ausgangskonzentration und gegebenenfalls einem vorgegebenen Kalibrierwert, in jedem Transportintervall bestimmt. Damit wird eine ständige Nachkalibrierung der Glucose-Meßwerte ermöglicht und eine eventuelle Drift im Signalverlauf kompensiert. Auf diese Weise lassen sich Meßartefakte ausschließen, die beispielsweise durch Förderausfälle oder Störungen an der Meßzelle auftreten können.

10 Aufgrund des peakförmigen Signalverlaufs der Meßsignale ist eine Gültigkeitsprüfung dahingehend möglich, daß der durch den Zeitabstand der Transportintervalle vorgegebene zeitliche Abstand der Extremwerte der Meßsignale überwacht wird.

Weiter ist es von Vorteil, wenn der Signalverlauf der Meßsignale zur Gültigkeitsprüfung des ermittelten Glucosegehalts ausgewertet wird, wobei bei einem im Vergleich zur eingestellten Glucose-Ausgangskonzentration höheren Konzentrationswert ein Peak und bei einem geringeren Konzentrationswert ein Dip als gültige Signalform erwartet wird. Damit ist eine zuverlässige qualitative Überprüfung der Messung möglich.

25 Eine weitere Erhöhung der Meßsicherheit läßt sich dadurch erreichen, daß die Ausgangskonzentration der Glucose auf einen Unterzuckerungswert eingestellt wird, und daß bei einem Dip im Signalverlauf der Meßsignale ein Unterzuckerungsalarm ausgelöst wird. Grundsätzlich

- 6 -

- ist es auch möglich, die Ausgangskonzentration der Glucose phasenweise alternierend, beispielsweise durch eine Ventilumschaltung, auf einen Unterzuckerungswert und einen Überzuckerungswert einzustellen, wobei bei einem
- 5 Dip während der Phase der eingestellten Unterzuckerungskonzentration und bei einem Peak während der Phase der eingestellten Überzuckerungskonzentration ein Warnsignal ausgelöst wird.
- 10 Eine qualitative Mustererkennung im Signalverlauf der Meßsignale läßt sich auf einfache Weise dadurch realisieren, daß die im Zeitabstand der Transportintervalle erfaßten Extremwerte mit dem jeweils zugeordneten Grundlinienwert verglichen werden, wobei bei einem im Ver-
- 15 gleich zum Grundlinienwert größeren Extremwert ein Peak und bei einem kleineren Extremwert ein Dip als Signalform erkannt wird.
- Eine weitere bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung
- 20 sieht vor, daß die Perfusionslösung während der Dialyse-Intervalle jeweils in mehreren, in zeitlichem Abstand voneinander erfolgenden Förderschüben durch die Mikrodialysesonde gefördert wird. Dadurch wird der mit Glucose angereicherte Abschnitt der Flüssigkeitssäule ver-
- 25 breitet und entsprechend der Diffusionszerfall während des anschließenden Transportintervalls verringert.
- Zur Erzielung einer hohen Ausbeute bei dem Dialysevorgang ist es vorteilhaft, wenn bei jedem Förderschub ein
- 30 dem Volumen der Mikrodialysesonde im wesentlichen ent-

5 sprechendes Volumen der Perfusionslösung weitergefördert wird. Eine weitere Verbesserung in dieser Hinsicht läßt sich dadurch erzielen, daß die Förderpausen zwischen den Förderschüben so bemessen werden, daß der Glucosegehalt des momentan in der Mikrodialysesonde befindlichen Volumens der Perfusionslösung im wesentlichen an die Konzentration der Gewebeglucose angeglichen wird.

10 Alternativ zu einer schubweisen Förderung kann der Volumenstrom der Perfusionslösung für die Dauer der Dialyse-Intervalle auf einen konstanten Wert reduziert werden.

15 Im Hinblick auf eine Meßanordnung wird die eingangs genannte Aufgabe dadurch gelöst, daß mindestens ein Glucosereservoir, welches gelöste Glucose in einer vorgegebenen Ausgangskonzentration enthält, mit der Perfusatleitung verbindbar ist. Um die Gewebeglucose bezüglich eines Unter- und Überzuckerungswertes zu erfassen, können zwei gesondert mit der Perfusatleitung verbindbare Glucosereservoirs vorgesehen sein, welche gelöste Glucose in unterschiedlicher Konzentration enthalten.

25 Um die Perfusionslösung wahlweise in zeitlichen Abständen und/oder gegebenenfalls unterschiedlicher Konzentration mit Glucose versetzen zu können, ist es von Vorteil, wenn das mindestens eine Glucosereservoir über ein Schaltventil mit der Perfusatleitung verbindbar ist.

30 Eine definierte schubweise Förderung der gegebenenfalls

mit Glucose angereicherten Perfusionslösung läßt sich dadurch erreichen, daß die Fördereinheit als eine vorzugsweise intervallweise betreibbare Dosierpumpe ausgebildet ist.

5

Im folgenden wird die Erfindung anhand eines in der Zeichnung in schematischer Weise dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigen

10 Fig. 1 ein Mikrodialysesystem zur Messung der subkutanen Glucosekonzentration;

Fig. 2 ein Zeitdiagramm des Volumenstroms der durch das System nach Fig. 1 fließenden Perfusionslösung.
15

Das erfindungsgemäße Verfahren zur subkutanen Messung der Gewebeglucose beruht auf dem Prinzip der Mikrodialyse-Technik und läßt sich mit einer in Fig. 1 gezeigten Meßanordnung durchführen. Die Meßanordnung besteht im wesentlichen aus einer in das Unterhautfettgewebe 10 eines Patienten implantierbaren Mikrodialysesonde 12, einer extrakorporal angeordneten Durchfluß-Meßzelle 14 und einer mit der Meßzelle 14 zusammenwirkenden Signalverarbeitungseinheit 16. Zur Probenentnahme aus dem Gewebe 10 wird eine Perfusionslösung 18 aus einem Reservoir 20 über eine Perfusatsleitung 21 als kontinuierliche Flüssigkeitssäule unter Durchströmung der Mikrodialysesonde 12 über eine Verbindungsleitung 22 durch die Meßzelle 14 hindurch in einen Auffangbehälter 24
20
25
30

- 9 -

gepumpt. Hierzu dient eine zweikanalige Rollendosierpumpe 26, die in die Verbindungsleitung 22 eingeschaltet ist. Der zweite Kanal der Rollendosierpumpe 26 ist eingangsseitig über eine Leitung 28 mit einer Enzymlösung 30 beaufschlagt, welche ausgangseitig an einer Mischstelle 32 in die Verbindungsleitung 22 eingeleitet wird.

Beim Durchfluß der Perfusionslösung 18 durch die Mikrodialysesonde 12 findet an der glucosedurchlässigen Dialysemembran 34 ein Diffusionsaustausch von Glucose zwischen der Perfusionsflüssigkeit und der Gewebeflüssigkeit statt. In Abhängigkeit vom Konzentrationsgradient reichert sich die an der Membran 34 vorbeiströmende Perfusionslösung 18 mit Gewebeglucose an. Anschließend wird der Glucosegehalt der Perfusionslösung in der Meßzelle 14 auf bekannte Weise mittels eines elektrochemisch-amperometrisch arbeitenden Sensors als Elektrodensignal erfaßt und in der Signalverarbeitungseinheit 16 ausgewertet. Die zugrundeliegenden, durch die Enzymlösung 30 katalysierten Nachweisreaktionen sind im einzelnen in der DE-OS 44 01 400 beschrieben, worauf ausdrücklich Bezug genommen wird. Alternativ dazu ist es auch möglich, die Glucose mittels eines Enzymsensors nachzuweisen, wie er in der DE-OS 41 30 742 beschrieben ist.

Erfindungsgemäß erfolgt die Förderung der Perfusionslösung 18 durch die Pumpe 26 in vorgegebenen Zeitintervallen, wie sie in Fig. 2 dargestellt sind. Dazu wird

die Perfusionslösung während eines Dialyse-Intervalls T_1 in mehreren, in zeitlichem Abstand voneinander erfolgenden Förderschüben 36 weitergefördert, wobei jeder Förderschub 36 im wesentlichen dem Volumeninhalt der Mikrodialysesonde 12 entspricht. Die Förderpausen 38 zwischen den Förderschüben 36 werden so bemessen, daß der Glucosegehalt des jeweils in der Mikrodialysesonde 12 befindlichen Volumens der Perfusionslösung 18 im wesentlichen an die Konzentration der Gewebeglucose angeglichen wird. Grundsätzlich ist es auch möglich, den Volumenstrom der Perfusionslösung 18 für die Dauer des Dialyse-Intervalls auf einen konstanten Wert \dot{V}_0 zu reduzieren, so daß die Durchflußmenge der Perfusionslösung 18 während des Intervalls T_1 derjenigen bei der schubweisen Förderung entspricht. Allerdings muß hierzu die Pumpe 26 in ihrem Förderstrom einstellbar sein.

Das in der Sonde 12 während des Intervalls T_1 angereicherte Volumen der Perfusionslösung 18 wird im Zuge des anschließenden Transportintervalls T_2 mit konstantem, durch den Förderstrom der Pumpe 26 gegebenen Volumenstrom \dot{V}_1 zu der Meßzelle 14 gepumpt. Die in dieser Phase durch die Mikrodialysesonde 12 nachfließende Perfusionslösung 18 wird aufgrund der höheren Fließgeschwindigkeit kaum noch mit Glucose aus dem Gewebe 10 befrachtet. Das an der Meßzelle 14 abgetastete Meßsignal wird daher einen Spitzenwert aufweisen, wenn die angereicherten Abschnitte der Flüssigkeitssäule vorbeitransportiert werden, und es wird einen Grundlinienwert aufweisen, wenn die mit kurzer Perfusionsdauer durch

die Sonde 12 geleiteten Flüssigkeitsvolumina vorbei-
transportiert werden. Die Grundlinien- und Extremwerte
lassen sich somit zu vorgegebenen Zeitpunkten im Zeit-
abstand der Gesamtintervalldauer $T_1 + T_2$ abtasten. Ty-
pische Förderströme liegen für das Intervall T_1 bei 0,3
5 - 1 $\mu\text{l}/\text{min}$, und für T_2 bei 5 - 50 $\mu\text{l}/\text{min}$.

Eine verbesserte Auswertemöglichkeit insbesondere hin-
sichtlich einer Überwachung der Signaldrift und Signal-
gültigkeit bietet sich dadurch, daß die in dem Reser-
voir 20 befindliche Perfusionslösung 18 mit Glucose ver-
setzt wird. Hierzu wird eine im physiologischen Bereich
liegende Ausgangskonzentration von beispielsweise 5
mMol/l eingestellt. Alternativ dazu ist es auch möglich,
15 die Glucoselösung getrennt von der Perfusionslösung in
gesonderten Glucosereservoirien bereitzustellen, welche
zweckmäßig über Schaltventile wahlweise mit der Perfusat-
leitung 21 verbunden werden können.

20 Bei linearem Verhalten des Meßsensors ergibt sich die
Gewebeglucose dadurch, daß das Verhältnis des intervall-
weise ermittelten Extremwerts und des zugehörigen Grund-
linienwerts mit dem Wert der Glucose-Ausgangskonzentra-
tion und gegebenenfalls mit einem vorgegebenen Kalibrier-
25 faktor multipliziert wird. Der Kalibrierfaktor läßt sich
durch eine einmalige In-vivo-Vergleichsmessung der Glu-
cosespiegel im Blut und im Gewebe bestimmen. Zweckmäßig
wird dabei ein Offset berücksichtigt, der durch eine
einmalige In-vitro-Messung vor der Implantation unter
30 Eintauchen der Sonde 12 in eine glucosefreie Meßlösung

gewonnen werden kann. Die Glucosezugabe zur Perfusionslösung 18 ermöglicht somit nach einer Ausgangskalibrierung eine automatische Nachkalibrierung der Meßsignale.

5 Die Signalgültigkeit kann durch eine einfache Mustererkennung überwacht werden. Bei einem im Vergleich zur eingestellten Konzentration höheren Glucosegehalt des Gewebes 10 ergibt sich ein Peak und bei einem geringeren Gehalt ein Dip. Eine beispielsweise aufgrund einer Nullpunktsdrift abweichende Signalform kann auf diese Weise als ungültig erkannt werden. Damit ist es auch möglich, den Glucosespiegel eines Patienten in einem quantitativ vorgegebenen Bereich durch einfache qualitative Vergleichsmessungen zu überwachen. Beispielsweise 15 kann die Ausgangskonzentration der Glucose in der Perfusionslösung 30 phasenweise alternierend auf einen Unterzuckerungswert und einen Überzuckerungswert eingestellt werden, wobei bei einem Dip im Signalverlauf der Meßsignale während der Phase der eingestellten Unterzuckerungskonzentration und bei einem Peak während der Phase der eingestellten Überzuckerungskonzentration ein Warnsignal ausgelöst wird. 20

Die Erkennung der Signalform beschränkt sich dabei auf 25 die Erfassung von jeweils zwei Meßwerten, nämlich einem der hohen Glucoseausbeute während der Dialyse-Intervalle T_1 zugeordneten Extremwert, und einem der geringen Glucoseausbeute (aufgrund hohem Volumenstrom \dot{V}_1) während der Transportintervalle T_2 zugeordneten Grundlinienwert. 30 Die beiden Meßwerte können jeweils zu vorgegebenen Zeit-

punkten im Zeitabstand $T_1 + T_2$ abgetastet werden, wobei bei einem im Vergleich zum Grundlinienwert größeren Extremwert ein Peak und bei einem kleineren Extremwert ein Dip als Signalform angenommen wird.

5

Zusammenfassend ist folgendes festzustellen: Die Erfindung betrifft ein Verfahren und die Anordnung zur Bestimmung der Gewebeglucose, wobei eine Perfusionslösung als Flüssigkeitssäule unter Durchströmung einer im Gewebe implantierten Mikrodialysesonde zu einer Meßzelle
10 gefördert wird. Dabei wird zur Erhöhung der Ausbeute, Vermeidung von Konzentrationsgefällen und zur Verringerung der Totzeit vorgeschlagen, daß der Volumenstrom V der Perfusionslösung für die Dauer von Dialyse-Intervallen T_1 im Zeitmittel auf einen Wert \dot{V}_0 reduziert
15 wird, und daß das während eines jeden Dialyse-Intervalls T_1 durch die Mikrodialysesonde perfundierte Volumen der Perfusionslösung in einem jeweils anschließenden Transportintervall T_2 mit höherem Volumenstrom \dot{V}_1
20 zu der Meßzelle weitergefördert wird.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung und Überwachung der Konzen-
tration von Gewebeglucose, bei welchem eine Perfu-
sionslösung (18) als Flüssigkeitssäule unter Durch-
strömung einer im Gewebe (10) implantierten Mikro-
dialysesonde (12) zu einer vorzugsweise extrakorpo-
ral angeordneten Meßzelle (14) gefördert wird, und
bei welchem der Glucosegehalt der Perfusionslösung
(18) im Durchfluß durch die Meßzelle (14) aus konti-
nuierlich abgetasteten Meßsignalen ermittelt wird,
dadurch gekennzeichnet, daß der Volumenstrom der
Perfusionslösung (18) für die Dauer von Dialyse-
Intervallen (T_1) im Zeitmittel reduziert wird (\dot{V}_0),
und daß das während eines jeden Dialyse- Intervalls
(T_1) durch die Mikrodialysesonde (12) perfundierte
Volumen der Perfusionslösung (18) in einem jeweils
anschließenden Transportintervall (T_2) mit höherem
Volumenstrom (\dot{V}_1) zu der Meßzelle (14) weiterge-
fördert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**,
daß die Perfusionslösung (18) vor dem Durchfluß
durch die Mikrodialysesonde (12) mit Glucose ver-
setzt wird, wobei eine vorbestimmte, vorzugsweise
im physiologischen Bereich liegende Ausgangskonzen-
tration eingestellt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekenn-
zeichnet**, daß der Volumenstrom (\dot{V}_1) der Perfusions-

5 lösung (18) während der Transportintervalle (T_2) so
eingestellt wird, daß sich der Glucosegehalt der
Perfusionslösung (18) beim Durchfluß durch die Mi-
krodialysesonde (12) um weniger als 10%, vorzugswei-
se weniger als 5% ändert.

10 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch
gekennzeichnet**, daß der Volumenstrom (\dot{V}_0) der
Perfusionslösung während der Dialyse-Intervalle (T_1)
so eingestellt wird, daß sich der Glucosegehalt der
Perfusionslösung (18) beim Durchfluß durch die Mi-
krodialysesonde (12) im wesentlichen an die Konzen-
tration der Gewebeglucose angleicht.

15 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch
gekennzeichnet**, daß aus den beim Durchfluß des mit
höherem Volumenstrom (\dot{V}_1) perfundierten Volumens der
Perfusionslösung (18) an der Meßzelle (14) abge-
tasteten Meßsignalen ein Grundlinienwert bestimmt
20 wird.

25 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch
gekennzeichnet**, daß die Konzentration der Gewebe-
glucose aus dem Extremwert oder dem Integralwert
der während eines jeden Transportintervalls (T_2) an
der Meßzelle (14) erfaßten Meßsignale bestimmt wird.

30 7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, **dadurch gekenn-
zeichnet**, daß zur Bestimmung der Konzentration der
Gewebeglucose das Verhältnis des Extremwerts und

des Grundlinienwerts des als Peak oder Dip ausgebildeten Signalverlaufs der Meßsignale gebildet wird, und daß das genannte Verhältnis mit dem Wert der Glucose-Ausgangskonzentration und gegebenenfalls
5 einem vorgegebenen Kalibrierwert multipliziert wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur Gültigkeitsprüfung der Meßsignale der durch den Zeitabstand ($T_1 + T_2$) der
10 Transportintervalle (T_2) vorgegebene zeitliche Abstand der Extremwerte der Meßsignale überwacht wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Signalverlauf der während
15 eines jeden Transportintervalls (T_2) an der Meßzelle (14) erfaßten Meßsignale zur Gültigkeitsprüfung des ermittelten Glucosegehalts ausgewertet wird, wobei bei einem im Vergleich zur eingestellten Glucose-Ausgangskonzentration höheren Konzentrationswert ein
20 Peak und bei einem geringeren Konzentrationswert ein Dip als gültige Signalform erwartet wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ausgangskonzentration der
25 Glucose auf einen Unterzuckerungswert eingestellt wird, und daß bei einem Dip im Signalverlauf der Meßsignale ein Unterzuckerungsalarm ausgelöst wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ausgangskonzentration
30

der Glucose phasenweise alternierend auf einen Unterzuckerungswert und einen Überzuckerungswert eingestellt wird, und daß bei einem Dip im Signalverlauf der Meßsignale während der Phase der eingestellten Unterzuckerungskonzentration und bei einem Peak während der Phase der eingestellten Überzuckerungskonzentration ein Warnsignal ausgelöst wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur qualitativen Mustererkennung des Signalverlaufs der Meßsignale die im Zeitabstand ($T_1 + T_2$) der Transportintervalle (T_2) erfaßten Extremwerte mit dem jeweils zugeordneten Grundlinienwert verglichen werden, wobei bei einem im Vergleich zum Grundlinienwert größeren Extremwert ein Peak und bei einem kleineren Extremwert ein Dip als Signalform erkannt wird.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Perfusionslösung (18) während der Dialyse-Intervalle (T_1) jeweils in mehreren, in zeitlichem Abstand (38) voneinander erfolgenden Förderschüben (36) durch die Mikrodialysesonde (12) gefördert wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei jedem Förderschub (36) ein dem Inhalt der Mikrodialysesonde (12) im wesentlichen entsprechendes Volumen der Perfusionslösung (18) weitergefördert wird.

15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Förderpausen (38) zwischen den Förderschüben (36) so bemessen werden, daß der Glucosegehalt des momentan in der Mikrodialysesonde (12) befindlichen Volumens der Perfusionslösung (18) im wesentlichen an die Konzentration der Gewebeglucose angeglichen wird.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Volumenstrom (\dot{V}_1) der Perfusionslösung (18) für die Dauer der Dialyse-Intervalle (T_1) auf einen konstanten Wert (\dot{V}_0) reduziert wird.
17. Meßanordnung zur Bestimmung und Überwachung der Konzentration von Gewebeglucose, mit einer in das Gewebe (10) implantierbaren, eingangsseitig über eine Perfusatsleitung (21) mit einer Perfusionslösung (18) beaufschlagbaren und ausgangsseitig über eine Dialysatleitung (22) mit einer Durchfluß-Meßzelle (14) verbindbaren Mikrodialysesonde (12), und einer in der Perfusat- oder Dialysatleitung angeordneten Förderereinheit (26) zur Förderung der Perfusionslösung über die Mikrodialysesonde (12) zu der Meßzelle (14), **gekennzeichnet durch** mindestens ein mit der Perfusatsleitung (21) verbindbares Reservoir (20), welches gelöste Glucose in einer vorgegebenen Ausgangskonzentration enthält.

18. Meßanordnung nach Anspruch 17, **gekennzeichnet durch** zwei mit der Perfusatleitung verbindbare Glucose-reservoirs, welche gelöste Glucose in voneinander verschiedener Konzentration enthalten.

5

19. Meßanordnung nach Anspruch 17 oder 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Glucose enthaltende mindestens eine Reservoir (20) über ein Schaltventil mit der Perfusatleitung (21) verbindbar ist.

10

20. Meßanordnung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Fördereinheit als eine vorzugsweise intervallweise betreibbare Dosierpumpe (26) ausgebildet ist.

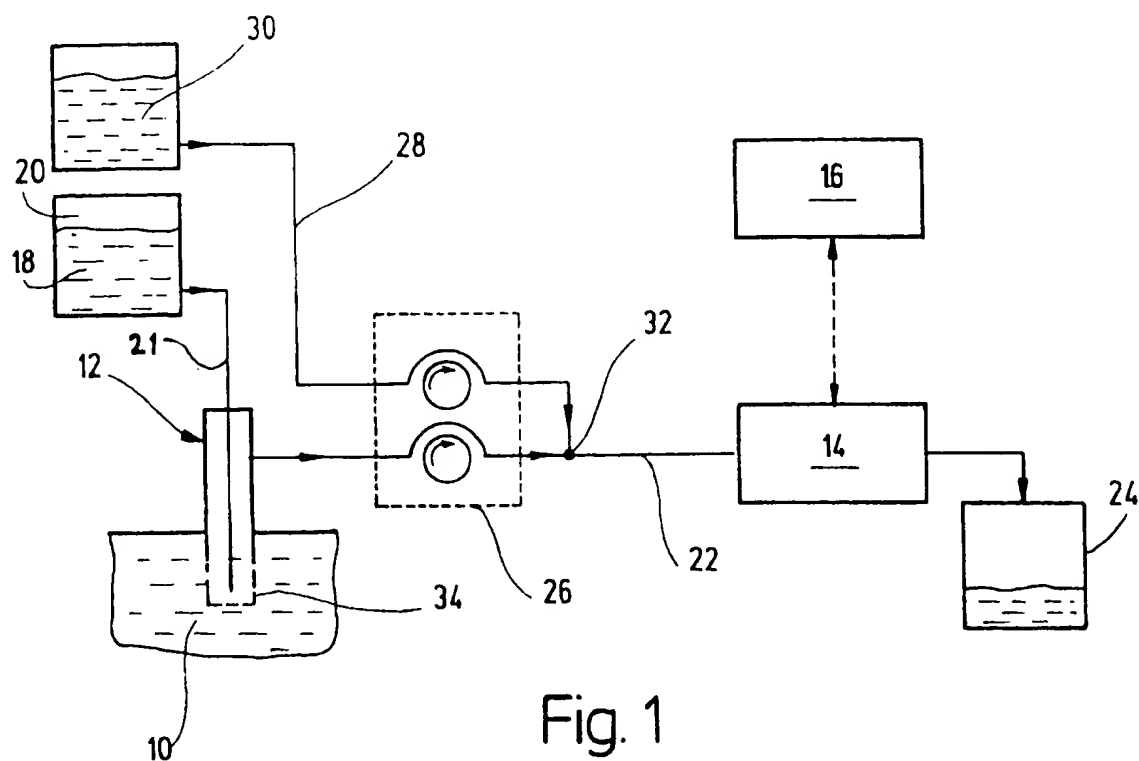


Fig. 1

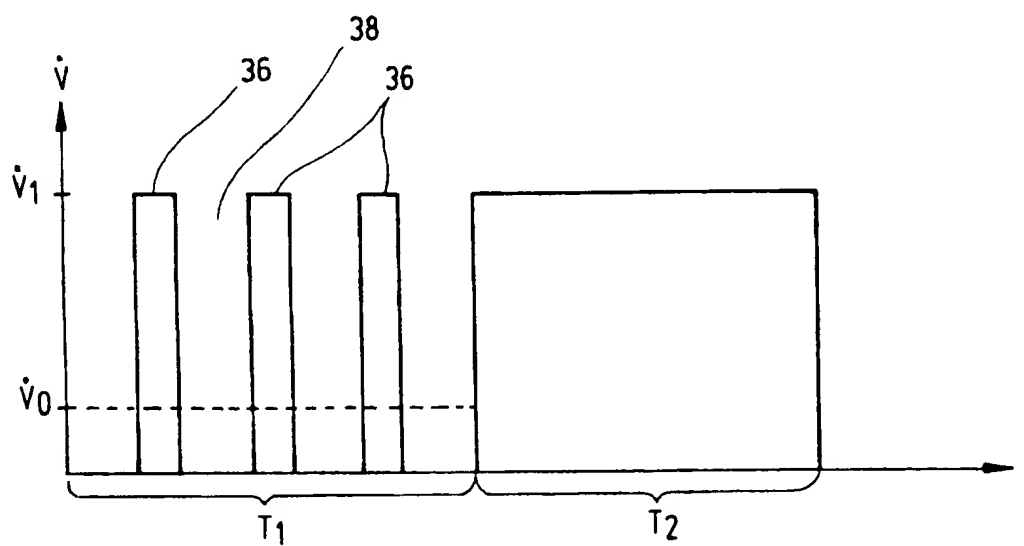


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 97/01075

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61B5/00 G01N33/487

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61B G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 41 30 742 A (INSTITUT FÜR DIABETESTECHNOLOGIE) 18 March 1993 cited in the application	17
A	see page 3, line 16 - line 40 see page 4, line 28 - line 40 ---	1
Y	WO 94 06019 A (VIA MEDICAL CORP.) 17 March 1994	17
A	see page 15, line 1 - line 14	1,2,16
A	see page 16, line 22 - line 27 see page 19, line 12 - line 23 see page 22, line 8 - page 26, line 35 ---	18,20
A	EP 0 256 415 A (GAMBRO AB) 24 February 1988	1,16
A	see column 2, line 1 - column 4, line 46 -----	17-20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 1997

Date of mailing of the international search report

29.08.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rieb, K.D.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/01075

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4130742 A	18-03-93	AT 134851 T DE 59205559 D EP 0534074 A	15-03-96 11-04-96 31-03-93
WO 9406019 A	17-03-94	US 5330634 A DE 69307145 D DE 69307145 T EP 0657030 A JP 8500679 T US 5505828 A	19-07-94 13-02-97 07-08-97 14-06-95 23-01-96 09-04-96
EP 256415 A	24-02-88	SE 451894 B AU 7685487 A	02-11-87 18-02-88

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 97/01075

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61B5/00 G01N33/487

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61B G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 41 30 742 A (INSTITUT FÜR DIABETESTECHNOLOGIE) 18.März 1993 in der Anmeldung erwähnt	17
A	siehe Seite 3, Zeile 16 - Zeile 40 siehe Seite 4, Zeile 28 - Zeile 40 ---	1
Y	WO 94 06019 A (VIA MEDICAL CORP.) 17.März 1994	17
A	siehe Seite 15, Zeile 1 - Zeile 14	1,2,16
A	siehe Seite 16, Zeile 22 - Zeile 27 siehe Seite 19, Zeile 12 - Zeile 23 siehe Seite 22, Zeile 8 - Seite 26, Zeile 35 ---	18,20
A	EP 0 256 415 A (GAMBRO AB) 24.Februar 1988 siehe Spalte 2, Zeile 1 - Spalte 4, Zeile 46 -----	1,16 17-20

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

2.

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28.August 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29.08.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rieb, K.D.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01075

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4130742 A	18-03-93	AT 134851 T DE 59205559 D EP 0534074 A	15-03-96 11-04-96 31-03-93
WO 9406019 A	17-03-94	US 5330634 A DE 69307145 D DE 69307145 T EP 0657030 A JP 8500679 T US 5505828 A	19-07-94 13-02-97 07-08-97 14-06-95 23-01-96 09-04-96
EP 256415 A	24-02-88	SE 451894 B AU 7685487 A	02-11-87 18-02-88